

ORAL MUCOSA PLASTER CONTAINING 'SHIKON'

Patent number: JP1226823

Publication date: 1989-09-11

Inventor: KONISHI TATSUYA; MIZOBUCHI TADAFUMI;
ROKUSHA KANEYOSHI; YAMADA AKIYA; SEKI
MICHIKO

Applicant: TEIKOKU SEIYAKU KK

Classification:

- **international:** A61K9/70; A61K35/78

- **european:**

Application number: JP19880057052 19880308

Priority number(s): JP19880057052 19880308

[Report a data error here](#)

Abstract of JP1226823

PURPOSE: To provide a drug for oral cavity application, composed of a tacky adhesive layer consisting of a specific component containing extract of SHIKON (root of Lithospermum erythrorhizon) and a non-tacky substrate layer, and effective in exhibiting anti-inflammatory action over a long period when applied to the diseased part in oral cavity. **CONSTITUTION:** The objective plaster for the application to oral mucosa is composed of (A) a tacky adhesive layer consisting of cellulose lower alkyl ethers and a polyacrylic acid or its salt and containing SHIKON extract and (B) a non-tacky substrate layer composed of a water-insoluble or water-swelling polymeric substance (preferably ethyl cellulose or hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate). The tacky adhesive layer preferably contains 3-70wt.% of a cellulose lower alkyl ether, 10-90wt.% of polyacrylic acid (salt), 5-30wt.% of a plasticizer and 0.5-10wt.% of SHIKON extract. The preferable thickness of the tacky adhesive layer is 50-150μm and that of the substrate layer is 20-50μm.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑯公開特許公報(A)

平1-226823

⑬Int.Cl.⁴A 61 K 35/78
9/70

識別記号

序内整理番号

8413-4C
V-7417-4C

⑭公開 平成1年(1989)9月11日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全4頁)

⑮発明の名称 シコン含有口腔粘膜貼付剤

⑯特 願 昭63-57052

⑰出 願 昭63(1988)3月8日

⑱発明者 小西 達也 香川県大川郡大内町三本松1278-1

⑲発明者 溝渕 忠文 香川県大川郡大内町町田313-16

⑳発明者 六車 謙喜 香川県大川郡大川町富田中2281

㉑発明者 山田 晶哉 香川県大川郡大内町三本松1278-1

㉒発明者 関 美地子 香川県大川郡大内町三本松1041-5

㉓出願人 帝國製薬株式会社 香川県大川郡大内町三本松567番地

㉔代理人 弁理士 青山 葵 外1名

明細書

産業上の利用分野

1.発明の名称

シコン含有口腔粘膜貼付剤

2.特許請求の範囲

1.セルロース低級アルキルエーテル類とポリアクリル酸もしくはその医薬的に許容しうる塩からなる粘着層、および水不溶性または水膨潤性高分子物質からなる非粘着支持体層から成り、上記粘着層に生埋活性成分としてシコンエキスを含有したことを特徴とするシコン含有口腔粘膜貼付剤。

2.セルロース低級アルキルエーテル類が、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートの少なくとも1種である請求項第1項記載の貼付剤。

3.水不溶性または水膨潤性高分子物質が、エチルセルロースおよび/またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートである請求項第1項または第2項記載の貼付剤。

3.発明の詳細な説明

本発明はシコン含有口腔粘膜貼付剤、更に詳しく述べて、シコン含有粘着層および口腔粘膜に対して非粘着性の支持体層から成り、口腔内の患部に貼付して抗炎症作用を長時間にわたって発揮しうる口腔内製剤に関する。

従来技術と発明の解決すべき課題

シコン(紫根)は古来より漢方薬として知られており、たとえばムラサキ科植物の乾燥した根のエキスから飲膏の「紫雲膏」が作られ、皮膚病、外傷などの妙薬として多用されている。

ところで、口腔内疾患、たとえば歯槽膿漏、口肉炎、歯痛に対する治療法として、各種の生理活性成分を含有した飲膏や液剤などの局所投与が行われているが、この方法では、投与後短時間で唾液等に溶解して飲み下されてしまい、患部に薬物を長時間帯めておくことが困難で、薬効の持続時間を長く保てないという欠点がある。

本発明者らは、優れた抗炎症活性を持つシコンを用い、優れた形態安定性を有し粘膜への密着性、

柔軟性、薬効持続性に優れる新規な口腔粘膜貼付剤を提供するため脱意研究を進めたところ、特定成分の粘着層および非粘着支持体層から成る製剤において、その粘着層にシコンエキスを含有すれば、所期目的の口腔内貼付剤が得られることを見出し、本発明を完成させるに至つた。

発明の構成と効果

すなわち、本発明は、セルロース低級アルキルエーテル類とポリアクリル酸もしくはその医薬的に許容しうる塩からなる粘着層、および水不溶性または水膨潤性高分子物質からなる非粘着支持体層から成り、上記粘着層に生埋活性成分としてシコンエキスを含有したことと特徴とするシコン含有口腔粘膜貼付剤を提供するものである。

本発明における粘着層は、口腔粘膜に付着可能なフィルム状のシコン含有層であつて、患部に薬物を付与する。ここで用いるセルロース低級アルキルエーテル類としては、たとえばメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロ

キシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートなどが挙げられ、これらの少なくとも1種を使用に供する（特に、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートが好ましい）。またポリアクリル酸の医薬的に許容しうる塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩やアンモニウム塩が挙げられる。

かかる粘着層は乾燥重量中、一般に口腔粘膜に対する付着力やフィルム強度もしくは柔軟度等を考慮して、セルロース低級アルキルエーテル類5～70%（重量%、以下同様）（好ましくは10～60%）とポリアクリル酸もしくはその医薬的に許容しうる塩10～90%（好ましくは20～85%）、これに5～30%の可塑剤（フタル酸エステル類、トリアセチン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチルなど）および0.5～10%のシコンエキスを含有する。これ以外に、通常の賦形剤、着色剤、香

味剤、殺虫剤等が適量配合されていてもよい。

なお、かかる粘着層にあつて、ポリアクリル酸とたとえばアミノアルキルメタクリレートやポリビニルアルコールなどの水溶性高分子物質との組合せでは付着性（貼付性）に劣ることが認められる（後記比較例1, 2参照）。

本発明における非粘着支持体層は、柔軟なフィルム状の層であつて、柔軟性および薬効持続性を付与する。主成分である水不溶性または水膨潤性高分子物質としては、たとえばセルロース低級アルキルエーテル類（エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロースなど）、シエラック、ポリビニルアセタール、ジエチルアミノアセテート、メタクリル酸コポリマーが挙げられ、これらの少なくとも1種を使用に供する（特に、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートが好ましい）。これ以

外にも、上記粘着層で例示した可塑剤や他の配合成分を適量使用してもよい。

本発明に係る口腔粘膜貼付剤は、常法に従つて形成した上記シコン含有粘着層および非粘着支持体層のフィルムラミネート層を、適当な形状（円形、梢円形、角形）に打抜くことにより得られる。各層の厚みは通常、粘着層50～150μmおよび支持体層20～50μmを選定すればよい。

このようにして得られる本発明貼付剤は、たとえば直径5～15mm、総厚70～200μmの円形片として供されるので、口腔内への適用に非常にマッチすることができ、その需要度は極めて高いものといえる。しかも、その薬効などの面においても以下の利点を奏することができる。

1. 口腔粘膜に強固に長時間付着し、患部に対し適確に直接、抗炎症作用を發揮する。
2. 口腔内において特に溶解して流出せず、膨潤した形態を比較的長時間にわたって保つ。
3. 製剤中のシコン含量の変化によつて所望の薬物濃度が得られる他、厚みや付着面積を変えても

所望の薬物量を容易に得ることができる。

次に実施例および比較例を挙げて、本発明をより具体的に説明する。なお、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例 1

エチルセルロース 0.6 g、ポリアクリル酸 5 g およびグリセリン脂肪酸エステル 0.6 g をエタノール 40 g 中で練合し、ペースト状とした後シコンエキス 0.1 g を加え、再度練合し、これを厚み 70 μm となるように紙セパレーター上に展延、乾燥してシコン含有粘着層を形成する。

さらに、この粘着層の片面にエチルセルロースとヒマシ油のエタノール溶液を厚み 30 μm となるように均一に塗布、乾燥して非粘着支持体層を形成して、二層構造のフィルムラミネート層を得、次いで直径 10 mm の円形に打抜いて口腔粘膜貼付剤を得る。

実施例 2

実施例 1において、エチルセルロース 0.6 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート

■の円形に打抜いて口腔粘膜貼付剤を得る。

比較例 1

アミノアルキルメタアクリレートコポリマー 3 g、ポリアクリル酸 4 g およびポリエチレングリコール 3 g をエタノール 20 g 中に分散し、水 50 g を加え、ペースト状とした後シコンエキス 0.2 g を加え、以下実施例 1 と同様にしてシコン含有粘着層を形成させ、ついでフィルムラミネート層の形成、次いで打抜きを行い口腔粘膜貼付剤を得る。

比較例 2

ポリアクリル酸 5 g、ポリエチレングリコール 3 g をエタノール 15 g 中で混合し、ポリビニルアルコール 6 g の水溶液 50 g およびシコンエキス 0.25 g を加え、これを用いて実施例 1 と同様にしてシコン含有粘着層を形成させ、さらに、打抜き形状を長径 18 mm、短径 6 mm の梢円形とする以外は、同様にフィルムラミネート層の形成、次いで打抜きを行い口腔粘膜貼付剤を得る。

これらの貼付剤について、その特徴的な性質を

サクシネット 5 g、ポリアクリル酸 2.5 g およびクエン酸トリエチル 2 g をエタノール 30 g 中、攪拌練合した後シコンエキス 0.2 g を加えたものを用いてシコン含有粘着層を形成する以外は、同様にフィルムラミネート層の形成、次いで打抜きを行い口腔粘膜貼付剤を得る。

実施例 3

エチルセルロース 0.6 g およびクエン酸トリエチル 2 g をエタノール 70 g に溶解し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2.5 g、ポリアクリル酸 5 g および水 10 g を加え、練合してペースト状とした後、シコンエキス 0.15 g を加え、再度練合し、これを厚み 70 μm となるように均一に塗布、乾燥してシコン含有粘着層を形成する。

さらに、この粘着層の片面にエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネットおよびグリセリン脂肪酸エステルのエタノール溶液を厚み 30 μm となるように展延、乾燥して非粘着支持体層を形成して、二層構造のフィルムラミネート層を得、次いで直径 10

モデル的に示すため下記の実験を行った。

実験 1（付着試験）

0.1 M-リン酸塩緩衝溶液（pH 7.4）を入れたビーカー内の側面に、各貼付剤をそれぞれ 8 枚づつ貼付し、マグネットスターラーで 200 rpm にて攪拌しながら 5 時間後まで、その脱落状況を観察した。結果を表 1 に示す。

表 1 (n = 8)

脱落数	実施例			比較例	
	1	2	3	1	2
1 時間後	0	0	0	0	0
2	0	0	0	1	1
3	0	0	1	2	3
4	0	2	0	2	3
5	2	1	1	2	1
合計	2	3	2	7	8
(残存率、%)	(75)	(62.5)	(75)	(12.5)	(0)

実験 2（貼付試験）

各貼付剤をボランティア 10 名のそれぞれの健

内粘膜に貼付し、自然に剥離するまでの時間を調べた。結果を表2に示す。

表2 (n=10)

	実施例			比較例	
	1	2	3	1	2
平均時間(hr)	6.0	8.0	6.5	1.5	2.0

実験3（血管透過性亢進抑制試験）

実験動物としてハムスターを用い、経麻酔下に1% Evan's blue を静脈内に投与(0.5 ml/100 Bu)し、直ちに右側頬袋を反転露出せしめ、直徑10 mmのキシレン含浸フェルトで頬袋粘膜を30秒間刺激した後、被試験試料を適用する(適用時間は1時間および2時間とする)。所定時間経過後、右側頬袋を皮膚と共に切取り、青染部の長径と短径を測定し、その比(%)を指標として用了。結果を表3に示す。

表3

(n=3)

	無処置対照	実施例3	ベース①	飲膏②
1時間	52.58	4.59	43.71	9.86
2 "	62.20	2.62	44.11	7.24

注①) 実施例3よりシコンエキスを除いたもの。

②) 実施例3と同量のシコンエキスを含む飲膏。

特許出願人 帝國製薬株式会社

代理人 弁理士 青山 優 外1名